



UFFICIO RICERCA INDIPENDENTE

**BANDO AIFA 2017
PER LA RICERCA INDIPENDENTE SUI FARMACI**

ELENCO AREE TEMATICHE E LINEE DI INDAGINE

Area tematica 1 - Malattie rare.

Gli studi clinici presentati con riferimento all'area tematica sulle malattie rare possono essere rivolti a rispondere a qualsiasi quesito, relativo a questo settore, per il quale si ritiene che il progetto di studio possa contribuire ad aumentare le evidenze attualmente disponibili, con obiettivo finale volto all'identificazione di strategie terapeutiche. La caratteristica prioritaria per i progetti riferiti a questa tematica dovrà essere la capacità di generare evidenze con ricadute concrete sulle popolazioni e patologie in esame e sul SSN, nonché sulla metodologia della ricerca in tale settore e sull'individuazione di endpoint di chiara significatività per i pazienti.

Nell'ambito dello studio sulle malattie rare la presenza di popolazioni vulnerabili e di aspetti legati alla medicina di genere saranno considerati elementi di ulteriore rilevanza nel caso in cui Comportino un aumento della significatività delle evidenze generabili.

Ulteriore elemento di rilevanza per il progetto sarà rappresentato dallo studio di malattie rare attualmente neglette dalla ricerca clinica, come da informazioni disponibili nei database pubblici sulle sperimentazioni cliniche.

Linee di indagine

La tematica relativa alle malattie rare dovrà essere declinata nei progetti presentati almeno secondo una delle seguenti linee di indagine, anche integrando nello stesso progetto più linee di indagine:

- Studi mirati ad individuare le basi genetiche di malattie rare attualmente senza diagnosi ai fini di orientare le relative strategie terapeutiche.
- Creazione di database pubblici con dati strutturati e validati, che possano servire da confronto storico e braccio di controllo negli studi sulle malattie rare per ovviare alla scarsità di pazienti arruolabili e anche come valutazione dell'andamento della storia naturale della malattia, impatto dei trattamenti sulla storia naturale della malattia nella vita reale e valutazione dell'appropriatezza terapeutica nella vita reale.
- Individuazione di biomarker diagnostici volta all'individuazione di strategie terapeutiche ottimali e del monitoraggio di terapia, anche come endpoint surrogati, e al fine di ridurre le indagini invasive in corso di trial (sviluppo di procedure di caratterizzazione molecolare, di citogenetica e di profili fenotipici applicate allo screening, alla diagnosi, alla valutazione prognostica e al monitoraggio).

- Definizione di modelli statistici *ad hoc* e potenziale trasferibilità degli stessi anche a patologie non rare.
- Definizione di disegni di studio con dimostrata riduzione dell'impatto degli stessi sulla qualità di vita dei pazienti, senza compromettere la robustezza dei risultati.
- Studi clinici volti a indagare i modelli di transizione da età pediatrica a età adulta, in particolare per quanto concerne le relative strategie terapeutiche e assistenziali e anche in relazione al genere; malattie rare e sviluppo gonadico.
- Gestione e prevenzione di progressione da fragilità a disabilità nelle malattie rare.
- Re-purposing di farmaci ad uso consolidato per il trattamento di malattie rare; nuove strategie terapeutiche.
- Studi di terapia cellulare per malattie rare, in particolare neurodegenerative; studi su cellule staminali ematopoietiche o mesenchimali per la correzione di difetti genetici o come terapie rigenerative.
- Studi confermativi (fase II/III) su farmaci a basso costo che abbiano superato la fase di studio preclinica e clinica I/II, quale alternativa terapeutica a farmaci ad alto costo in commercio, per il trattamento delle malattie rare. Per tali studi si suggerisce di valutare attentamente il rapporto tra costo del trial e potenziale impatto economico dei risultati sul SSN.
- Disegni innovativi di studi di confronto tra farmaci orfani e farmaci di uso corrente nella pratica clinica.
- Ottimizzazione della posologia in malattie rare da carenza enzimatica.
- Studi clinici di efficacia su farmaci approvati per il trattamento di malattie rare mediante *conditional approval* o sulla base di evidenze modeste.

Ai fini dell'individuazione delle malattie rare afferenti all'area tematica in questione, si dovrà fare riferimento alla lista delle malattie rare dell'Istituto Superiore di Sanità e alla lista delle malattie rare NIH.

Area tematica 2 – Malattie pediatriche

L'esclusione della popolazione pediatrica dalle sperimentazioni cliniche comporta una esigua disponibilità di dati di efficacia e sicurezza in questa popolazione. La trasferibilità dei dati ottenuti dalle sperimentazioni a scopo registrativo e dalla maggioranza delle sperimentazioni condotte a livello globale è condizionata dalla peculiarità di tale popolazione, date le problematiche relative allo sviluppo e le particolari caratteristiche farmacocinetiche.

Ciò può comportare che le strategie terapeutiche si basino di frequente su usi consolidati non sempre supportati da adeguate evidenze scientifiche portando a significative deviazioni nei profili di beneficio e rischio dei medicinali.

Studi di ricerca indipendente possono essere la situazione ottimale per indagare tali ambiti.

Linee di indagine

La tematica relativa alla popolazione pediatrica dovrà essere declinata nei progetti presentati secondo almeno una delle seguenti linee di indagine, anche integrando nello stesso progetto più linee di indagine:

- Adattamento di dosaggi e frequenza di somministrazione per ottenere un rapporto beneficio/tossicità ottimale in età pediatrica.
- Trasferimento delle informazioni da studi di fase I/II su pazienti refrattari e resistenti a studi pediatrici randomizzati di fase II/III, per la valutazione upfront anche su patologie differenti o in pazienti ad alto rischio per ricaduta.

- Studi di valutazione del rischio per terapie off-label nella popolazione pediatrica.
- Studi clinici con psicofarmaci in età adolescenziale e pre-adolescenziale.
- Studi clinici sulle malattie neurologiche in età pediatrica.
- Studi clinici sulle malattie metaboliche nella popolazione pediatrica.
- Studi clinici con anestetici in età pediatrica.
- Studi clinici per il miglioramento della sintomatologia e della qualità della vita in pazienti affetti da disturbi dello spettro autistico.

Area tematica 3 – Medicina di genere

Gli studi farmacologici vedono una prevalenza significativa di soggetti di sesso maschile all'interno della popolazione arruolata, prevalentemente, ma non solo, a causa dei rischi associati all'età riproduttiva. Le evidenze disponibili mostrano invece come la farmacodinamica e la farmacocinetica dei farmaci possano essere significativamente influenzate dal genere, con profili di efficacia e rischio nella popolazione di sesso femminile non sempre corrispondenti a quelle rilevate mediante gli studi clinici registrativi. Studi in *real life* e studi mirati possono contribuire a definire con maggiore precisione il reale profilo beneficio-rischio dei farmaci nella popolazione di sesso femminile, esplorare possibili differenze genere-correlate nella valutazione "dose-risposta" o contribuire a generare evidenze in condizioni peculiari del genere femminile, tipicamente escluso dagli studi tradizionali a causa dei potenziali rischi non noti. La ricerca indipendente può esplicare in tal senso un importante ruolo di integrazione alle conoscenze generate con gli studi profit.

Linee di indagine

La tematica relativa alla medicina di genere dovrà essere declinata nei progetti presentati secondo almeno una delle seguenti linee di indagine, anche integrando nello stesso progetto più linee di indagine:

- Studi clinici sul profilo di rischio specifico in base al genere.
- Studi di PK e PD che esplorano ed evidenziano "*the Drug-Dose Gender Gap*".
- Biomarker genere-specifici, quali indicatori di appropriatezza terapeutica o di risposta alla terapia.
- Studi clinici su patologie autoimmuni in gravidanza.
- Effetto dei farmaci sull'impianto embrionale/gravidanze a termine.
- Patologie cardiovascolari e differenze di genere (differenti tempistiche di efficacia dei farmaci anticoagulanti post-ischemici, farmaci attivi sul rimodellamento cardiaco).
- Obesità e differenze di genere nella terapia farmacologica.
- Messa a punto di modelli sperimentali clinici volti a integrare gli studi di farmacocinetica e farmacodinamica con quelli di cronobiologia, farmacogenetica e farmacogenomica, correlati alle varie fasce d'età, ai diversi stadi ormonali e a periodi critici (allattamento, gravidanza, menopausa, etc).
- Epatite C nelle donne (in particolare in gravidanza; eradicazione, prevenzione della trasmissione verticale).
- Studi clinici volti a valutare l'uso concomitante dei farmaci per il trattamento di determinate patologie (HCV, HIV, epilessia, alcune infezioni batteriche, etc.) e la contraccezione orale/ormonale.
- Valutazione degli effetti nei bambini in età scolastica esposti in utero a medicinali (in particolare antidepressivi, alcuni anticoagulanti etc.): grandi studi di coorte nei bambini esposti e non esposti a determinati medicinali in utero al fine di valutare potenziali effetti a lungo termine sullo sviluppo (neuro-cognitivo) e sulla crescita; esplorazione

soprattutto di strategie innovative per valutare gli effetti a lungo termine (consorzi simili all'EUROmediCAT).

Area tematica 4 - Sicurezza ed efficacia dei farmaci nelle popolazioni anziana e ultra-anziana

L'esclusione dei soggetti anziani e ultra-anziani dalle sperimentazioni cliniche comporta una limitata disponibilità di dati di efficacia e sicurezza in queste popolazioni. Polimorbidità, politerapia, aspetti peculiari relativi all'invecchiamento rendono più complessa la trasferibilità alla *real life* dei dati ottenuti sulla popolazione media più comunemente rappresentata negli studi clinici tradizionali e possono comportare deviazioni significative nei profili di beneficio e rischio per i trattamenti consolidati o rendere incerto tale profilo per i farmaci innovativi.

Linee di indagine

La tematica relativa alle popolazioni anziana e ultra-anziana dovrà essere declinata nei progetti presentati secondo almeno una delle seguenti linee di indagine, anche integrando nello stesso progetto più linee di indagine e preferenzialmente mediante lo svolgimento di studi clinici ad hoc:

- Adattamenti di posologia e schemi terapeutici per ridurre il carico nei pazienti ultra-anziani, mantenendo l'efficacia a livelli adeguati.
- Studi clinici volti a valutare le interazioni tra farmaci.
- Studi volti a studiare l'impatto del de-prescribing in pazienti con poli-patologie.
- Studi con terapie cellulari in popolazioni anziane.
- Studi clinici sulla depressione, depressione refrattaria/ resistente nella popolazione anziana.
- Demenze: studi cognitivi di trattamento e coesistenza di problemi cardiovascolari e metabolici.
- Studi clinici su strategie terapeutiche volte alla prevenzione della fragilità e/o della progressione da fragilità a disabilità, standardizzazione dell'approccio terapeutico nei pazienti anziani e ultra-anziani.
- Modelli metodologici per lo studio di efficacia/rischio dei farmaci in caso di polimorbidità e politerapia nelle popolazioni anziani e ultra-anziani.

Area tematica 5 – Resistenza agli antimicrobici

Gli studi clinici presentati in questa area tematica devono essere indirizzati a quesiti che possano generare evidenze utili nella gestione clinica delle problematiche correlate alla resistenza antimicrobica e che contestualmente abbiamo delle ricadute positive sul SSN, riducendo l'emergenza e la diffusione di infezioni sostenute da patogeni con resistenza ai medicinali antimicrobici con conseguente impatto sui costi attribuibili alla loro gestione.

Gli studi dovranno essere indirizzati all'ottimizzazione dell'utilizzo di vecchi e nuovi medicinali e all'individuazione di strategie terapeutiche che abbiano come risultato finale la prevenzione, la riduzione e il contenimento dell'insorgenza di infezioni farmaco-resistenti. Molti dati disponibili sulla tematica e pubblicati in letteratura riguardano il setting ospedaliero ove la problematica ha un impatto rilevante sulla mortalità, sulla morbidità e sulla riduzione delle opzioni terapeutiche disponibili. Con riferimento all'antibiotico-resistenza, considerato che la problematica non è confinata alle sole strutture ospedaliere e che l'uso non sempre corretto degli antibiotici e/o il loro abuso si riscontra anche in ambito extraospedaliero, in strutture per lungodegenti e nella medicina generale, sono auspicabili progetti in questa area tematica che coinvolgano anche le strutture non ospedaliere.

Linee di indagine

La tematica dovrà essere declinata nei progetti presentati secondo almeno una delle seguenti linee di indagine, anche integrando nello stesso progetto più linee di indagine:

- Sviluppo, adozione e valutazione dell'efficacia di strategie di utilizzo appropriato di antimicrobici (ad esempio programmi di *antimicrobial stewardship* in ambito ospedaliero).
- Studi volti a implementare e valutare le strategie di ottimizzazione dell'utilizzo della terapia antibiotica in setting extra-ospedalieri, quali la medicina generale e le strutture di ricovero per lungodegenti.
- Confronto *head-to-head* e studi volti a valutare la concentrazione tissutale specifica tra antibiotici ai fini della definizione del *place in therapy* e della migliore *cost-effectiveness* dei trattamenti.
- Individuazione di marcatori predittivi di risposta che possano essere usati ai fini dell'impiego ottimale degli antibiotici.
- Individuazione di percorsi diagnostici che ottimizzino l'efficacia e la *cost-effectiveness* dell'utilizzo di antibiotici.
- Studi clinici sull'interazione tra utilizzo di antibiotici e la resistenza agli antifungini.
- Strategie di utilizzo appropriato degli antifungini.
- Strategie di utilizzo di antifungini all'interno dei programmi di *stewardship* per l'uso degli antibiotici.
- Strategie per la riduzione delle resistenze agli antivirali.